

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 15 JUN 2006

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

PCT

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR2004/003397	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28.12.2004	Date de priorité (jour/mois/année) 30.12.2003
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07H21/00 C12N15/11		
Déposant L V M H RECHERCHE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent quatre feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 28.10.2005	Date d'achèvement du présent rapport 14.06.2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gohlke, P N° de téléphone +49 89 2399-8549 

Demande internationale n° PCT/FR2004/003397

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)) :

1-30 telles qu'initialement déposées

1, 2 telles qu'initialement déposées

1-18 reçue(s) le 29.05.2006 avec télécopie

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: _____, qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, nos : 19-21
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/003397

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	16, 17
	Non:	Revendications	1-15, 18
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-18
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-18
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1) Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: WO 95/02069 A (BENNETT C FRANK ; BOGGS RUSSELL T (US); DEAN NICHOLAS M (US); ISIS PHA) 19 janvier 1995 (1995-01-19)
- D2: PARK H-Y ET AL: "THE BETA ISOFORM OF PROTEIN KINASE C STIMULATES HUMAN MELANOGENESIS BY ACTIVATING TYROSINASE IN PIGMENT CELLS" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 268, no. 16, 5 juin 1993 (1993-06-05), pages 11742-11749, XP002036373 ISSN: 0021-9258
- D3: NISHIZUKA Y: "THE MOLECULAR HETEROGENEITY OF PROTEIN KINASE C AND ITS IMPLICATIONS FOR CELLULAR REGULATION" NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 334, 25 août 1988 (1988-08-25), pages 661-665, XP001118326 ISSN: 0028-0836
- D4: PARK H-Y ET AL: "The receptor for activated C-kinase-I (RACK-I) anchors activated PKC- β on melanosomes", J. of Cell Science, 117(16), July 2004, 3659-3668,
publié après la date de priorité et cité par la Demanderesse
- D5: PARK H-Y ET AL: "Topical Application of a protein kinase C inhibitor reduces skin and hair pigmentation", J. Invest Dermatol., 122:159-166, Jan. 2004,
publié après la date de priorité et cité par la Demanderesse.

2) Revendications 1-15 et 18:

La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-15 et 18 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

L'objet de ces revendications concerne en outre une composition pharmaceutique topique comprenant un oligonucléotide capable de s'hybrider spécifiquement aux gènes de PKC-beta-1.

Le document D1 décrit pages 25-26 des oligonucléotides antisens permettant de d'hybrider spécifiquement avec les gènes or ARNmessenger codant pour la protéine PKC-beta type 1 afin d'en moduler l'expression, et plus particulièrement dans le Tableau les oligonucléotides de séquence identiques à celles de la présente revendication 3 (SEQ.ID N°25 de D1 = SEQ.ID N°2; SEQ.ID N°26 de D1 = SEQ.ID N°3; SEQ.ID N°27 de D1 = SEQ.ID N°4; SEQ.ID N°28 de D1 = SEQ.ID N°1; SEQ.ID N°29 de D1 = SEQ.ID N°5). Ces oligonucléotides peuvent aussi être modifiés (voir revendications 3-13 de D1).

Par ailleurs, D1 revendique les compositions pharmaceutiques les comprenant (voir revendication 36) et plus particulièrement les formulations topiques (voir page 18, lignes 6-19).

D1 anticipe donc entièrement l'objet des revendications 1-15 et 18 de la présente demande.

Toutefois, l'utilisation de tels oligonucléotides pour la préparation d'une composition pharmaceutique topique destinée au traitement ou à la prévention des hyperpigmentations régionales par hyper-activité mélanocytaire telle que revendiquée dans la revendication 20 initiale est à considérer nouvelle au vu de D1.

3) Revendications 16 et 17:

Les oligonucléotides décrits dans D1 sont spécifiques des différentes isoformes de la protéine PKC et permettent d'évaluer le rôle de ces différents isozymes, ainsi ils peuvent être utilisés dans le traitement des maladies associées à ces isozymes particuliers, telle que l'inflammation et les désordres hyperprolifératifs. Il n'est toutefois pas mentionné dans D1 le rôle spécifique de l'isoforme beta-1 de la protéine kinase C dans la mélanogénèse.

L'objet de la revendication 16 concernant des compositions cosmétiques contenant les oligonucléotides selon les revendications 1-15 et leur utilisation à titre d'inhibiteur de la synthèse de la mélanine pour dépigmenter ou blanchir la peau, poils ou cheveux selon la revendication 17, est nouveau au vu de D1.

Toutefois, la présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 16 et 17 n'impliquant pas une activité inventive

telle que définie par l'article 33(3) PCT.

Le document D2, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche, décrit le rôle d'activateur de la tyrosinase par phosphorylation joué par la PKC et le rôle clé de la tyrosinase dans la mélanogénèse, et évalue les fonctions de chacune des isoformes de la PKC selon les types de cellules et indique explicitement que la pigmentation de la peau est directement associée à l'isoforme beta de la protéine kinase C. Ainsi D2 décrit explicitement le rôle de la PKC-beta dans la mélanogénèse (voir abrégé). Par conséquent, l'objet des revendications 16 et 17 de la présente demande diffère de D2 uniquement en ce qu'il se réfère à l'isoforme beta **type 1** de la PKC et à son rôle spécifique dans la **mélanogénèse**.

Outre le fait que D4 et D5 sont publiés après la date de priorité de la présente demande, contrairement aux dires de la Demanderesse, des inhibiteurs spécifiques des différentes isoformes de la protéine kinase C sont connus de l'art antérieur, notamment de D1. Par ailleurs, se référant à D4 page 3660 colonne de gauche quatrième paragraphe, la Demanderesse est d'avis qu'il en découle que la PKC β type 2 est spécifiquement impliquée dans la stimulation de la mélanogénèse; or selon D4 cette information découle ("Therefore, PKC- β II is specifically implicated in ...") d'études de transfection effectuées sur des NP-mélanocytes humains avec cDNA de PKC- β II montrant l'activation de la tyrosinase telles que décrites dans le document "Park et al., 1993" (voir D4 phrase précédente). Selon les références de D4, ledit document "Park et al., 1993" est justement le document **D2** qui, au contraire des dires de D4, ne mentionne nulle part le rôle activateur sur la tyrosinase de l'isoforme β **type II** de la PKC dans la mélanogénèse; D2 n'indique que le rôle spécifique de l'isoforme beta de la PKC dans la mélanogénèse sans investiguer plus loin les types 1 et/ou 2 de cette isoforme.

Au jour de la date de priorité de la présente demande et au vu de D2, considéré comme l'art antérieur le plus proche, le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant l'obtention d'inhibiteurs des protéines PKC de type β en vue de bloquer l'activation de la tyrosinase dans la mélanogénèse, afin de dépigmenter ou blanchir la peau.

La solution proposée dans les revendications 16-17 de la présente demande n'est

pas considérée comme inventive (article 33(3) PCT) pour les raisons suivantes :

Les différentes isoformes de la protéine PKC α , β_I , β_{II} , ζ , δ , γ and ϵ sont connues de l'art antérieur (voir par exemple D1 et D3) et leurs inhibiteurs spécifiques ou encore les oligonucléotides antisens spécifiques de chacune de ces isoformes, notamment beta ou encore beta-type 1 ou beta-type-2, sont également connus de D1 (voir pages 26-27, tableaux 2-4) afin de moduler l'expression spécifique de chacun de ces gènes. Ainsi au vu de D1, il est évident pour la personne du métier d'appliquer les oligonucléotides antisens connus des tableaux 2-4 de D1 dans des études d'hybridation de routine afin d'évaluer l'activité inhibitrice et la spécificité de chacune de ces isoformes beta dans la mélanogénèse, comme enseigné dans D2, afin de résoudre le problème posé et d'obtenir ainsi les caractéristiques selon les revendications 16-17 sans l'exercice d'activité inventive.

- Received at the EPO on May 29, 2006 15:59:35. F FEUILLE MODIFIÉE

7. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon la revendication 6, comprenant au moins un oligonucléotide dont la partie sucre comprend un substituant 2'-O-fluoro ou 2'-O-alkyle, préférentiellement un substituant 2'-O-éthylloxyméthyle ou 2'-O-méthyle.
- 5 8. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon la revendication 6 ou 7, comprenant au moins un oligonucléotide dont une partie des groupements phosphodiester de son squelette internucléotidique est remplacée par des groupements phosphorothioates.
9. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon la revendication 6
10 ou 7, comprenant au moins un oligonucléotide dont une partie des groupements phosphodiester de son squelette internucléotidique est remplacée par des groupements méthylphosphonates.
10. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon la revendication 6
ou 7, comprenant au moins un oligonucléotide dont tous les groupements
15 phosphodiester sont remplacés par des groupements phosphorothioates.
11. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon la revendication 6
ou 7, comprenant au moins un oligonucléotide dont tous les groupements phosphodiester sont remplacés par des groupements méthylphosphonates.
12. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon les revendications
20 6 ou 7, comprenant au moins un oligonucléotide dont les groupements phosphodiester sont remplacés en tout ou partie par des groupements phosphorothioates et/ou par des groupements méthylphosphonates.
13. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon l'une des
25 revendications 1 à 12, comprenant au moins un oligonucléotide auquel on a greffé un vecteur d'administration linéaire de type acide nucléique ou peptidique, ou un vecteur d'administration circulaire de type plasmidique.
14. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon l'une quelconque
des revendications 1 à 13 contenant un ou plusieurs agents actifs choisis parmi
un oligonucléotide antisens dirigé contre les produits d'expression du gène de
30 la tyrosinase; un oligonucléotide antisens dirigé contre les produits d'expression du gène de la tyrosinase-related-protein 1 (TRP-1); l'acide ellagique et ses dérivés; le résorcinol et ses dérivés; la vitamine C et ses

- dérivés ; le pantothénate sulfonate et ses dérivés ; des molécules interférant directement ou indirectement avec l'alpha-mélanocyte stimulating hormone (α -MSH) ou son récepteur ou l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) ; les polyols tels que la glycérine, le glycol ou le propylène glycol ; les vitamines ;
- 5 les agents kératolytiques et/ou desquamants tels que l'acide salicylique et ses dérivés ; les alpha-hydroxyacides tels que l'acide lactique ou l'acide malique, seuls ou greffés ; l'acide ascorbique et ses dérivés ; les rétinoïdes et les caroténoïdes en préparation liposomique ou non, tels que le rétinaldéhyde ; le
- 10 rétinol et ses dérivés tels que le palmitate, le propionate ou l'acétate, le bêta-carotène ; des agents antiglycations et/ou antioxydants pris seuls ou en association tels que le tocophérol et ses dérivés, la thiotaurine, l'hypotaurine, l'aminoguanidine, la thiamine pyrophosphate, la pyridoxamine, la lysine, l'histidine, l'arginine, la phénylalanine, la pyridoxine, l'adénosine triphosphate ; les agents anti-inflammatoires tels que le stéaryl
- 15 glycyrrhétinate ; les agents apaisants et leurs mélanges, les filtres solaires chimiques ou physiques tels que le méthoxycinnamate d'octyle, le butyl-méthoxydibenzoyl-méthane, l'oxyde de titane et l'oxyde de zinc.
15. Composition cosmétique ou pharmaceutique topique selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que le/les oligonucléotides selon
- 20 l'invention représentent 0,00001 % à 10 %, de préférence 0,0003 % à 3 % du poids total de la composition.
16. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 se présentant sous la forme d'une émulsion contenant une huile, un émulsionnant choisi parmi les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol,
- 25 tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine, tels que le stéarate de glycérine, et un co-émulsionnant.
17. Utilisation d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour dépigmenter ou blanchir la peau, les poils et/ou les cheveux humains.
- 30 18. Composition pharmaceutique topique selon les revendications 1 à 13 destinée au traitement ou à la prévention des hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, des

hyperpigmentations localisées par hyper-activité et prolifération mélanocytaire
bénigne telles que les taches pigmentaires séniles (lentigo actiniques), des
hyperpigmentations accidentelles telles que la photosensibilisation ou la
cicatrisation post-lésionnelle, et pour le traitement de certaines leucodermies
telles que le vitiligo.

5